



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0058494
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 09월 26일
Date of Application

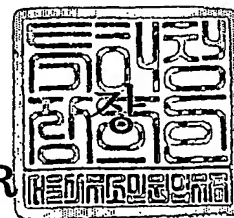
출원인 : 에스케이케미칼주식회사
Applicant(s) SK CHEMICALS. CO., LTD.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 09 월 26 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.09.26
【발명의 명칭】	스웨로사이드를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제 조성물
【발명의 영문명칭】	Sweroside as anti-inflammatory and analgesic drug
【출원인】	
【명칭】	에스케이케미칼 주식회사
【출원인코드】	1-1998-002067-1
【대리인】	
【성명】	허상훈
【대리인코드】	9-1998-000602-6
【포괄위임등록번호】	2002-035634-7
【발명자】	
【성명의 국문표기】	곽의종
【성명의 영문표기】	KWAK, Wie-Jong
【주민등록번호】	550302-1029513
【우편번호】	137-044
【주소】	서울특별시 서초구 반포4동 한신서래아파트 3동 803호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조용백
【성명의 영문표기】	CHO, Yong-Baik
【주민등록번호】	601110-1019621
【우편번호】	431-070
【주소】	경기도 안양시 동안구 평촌동 932-6 꿈마을아파트 101-1105
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	한창균
【성명의 영문표기】	HAN, Chang-Kyun
【주민등록번호】	630519-1052618

【우편번호】	153-014
【주소】	서울특별시 금천구 독산4동 1019-28
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신희재
【성명의 영문표기】	SHIN,Hee Jae
【주민등록번호】	670109-1928114
【우편번호】	440-829
【주소】	경기도 수원시 장안구 율전동 518번지 상호진덕아파트 206-601
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	류근호
【성명의 영문표기】	RYU,Keun Ho
【주민등록번호】	670508-1357119
【우편번호】	137-130
【주소】	서울특별시 서포구 양재2동 208-1 화평빌라 A동 201호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유현승
【성명의 영문표기】	YOO,Hunseung
【주민등록번호】	751212-1052321
【우편번호】	157-032
【주소】	서울특별시 강서구 등촌2동 태진아름아파트 101동 603호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이해인
【성명의 영문표기】	RHEE,Hae In
【주민등록번호】	720524-1037210
【우편번호】	151-012
【주소】	서울특별시 관악구 신림2동 95-74 21/2
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 허상훈 (인)

【수수료】

【기본출원료】	15	면	29,000	원
【가산출원료】	0	면	0	원
【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	0	항	0	원
【합계】	29,000		원	
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통			

【요약서】**【요약】**

본 발명은 스웨로사이드(sweroside)를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 소염 및 진통 효과가 매우 탁월하며, 독성 또한 거의 보이지 않아 그 유효성 및 안전성이 매우 뛰어나므로써 약제 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있는 스웨로사이드의 새로운 용도에 관한 것이다.

【색인어】

소염, 진통, 스웨로사이드(sweroside)

【명세서】

【발명의 명칭】

스웨로사이드를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제 조성물{Sweroside as anti-inflammatory and analgesic drug}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 스웨로사이드(sweroside)를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 소염 및 진통 효과가 매우 탁월하며, 독성 또한 거의 보이지 않아 그 유효성 및 안전성이 매우 뛰어나므로써 약제 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있는 스웨로사이드의 새로운 용도에 관한 것이다.

<2> 옛날부터 청열이나 해독의 목적으로 인동등(Lonicera japonica), 당약 (Swertia japonica), 용담 (Gentiana scabra, Gentiana triflora, Gentiana manshurica, Gentiana rigescens, Gentiana rigescens Franch. var. stictantha Marquand) 등이 사용되어 왔으나, 어떠한 성분이 그러한 효과를 가지는지는 명확히 알려져 있지 않았다. 다만 인동등에서 주 약효성분으로서 로가닌(loganin)에 대한 활성 연구만이 주로 이루어져 왔다[J. Nat. Prod., 54(4), 1102 ~ 1104, 1991 : Planta Med., 60, 232 ~ 234, 1994 : Phytotherapy Res., 12, 405-408, 1998].

- <3> 또한, 기존의 스웨로사이드는 간보호 활성 및 항미생물 활성 정도만 알려져 왔으며[J. Ethnopharmacol., 42, 183-191, 1994 : Chem. Pharm. Bull., 45(11), 1823-1827, 1997 : Yakugaku Zasshi, 102(8), 755-759, 1982], 소염, 진통 효과에 대한 보고는 아직까지 없다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <4> 이에, 본 발명자들은 인동등에 다양한 종류의 이리도이드계(iridoid) 화합물들이 함유되어 있고 이러한 물질들에 대한 연구를 진행하던 중, 이들 이리도이드계(iridoid) 화합물의 한 종류인 스웨로사이드(sweroside)가 매우 우수한 소염, 진통 작용을 가진다는 것을 밝혀냈고, 스웨로사이드(sweroside)의 반수치사율을 측정한 결과, 경구투여시 5.0 g/Kg 이상(사망개체 없음), 정맥투여시 2.0 g/Kg 이상(사망한 개체 없음)으로서 독성이 거의 없는 수준이었고 부검 결과 역시 이상이 없었던 바 이 화합물을 매우 안전하고 효과가 우수한 소염, 진통제용 조성물로 사용할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.
- <5> 따라서, 본 발명은 스웨로사이드(sweroside)를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제용 조성물을 제공하는데 그 목적이 있다.

【발명의 구성 및 작용】

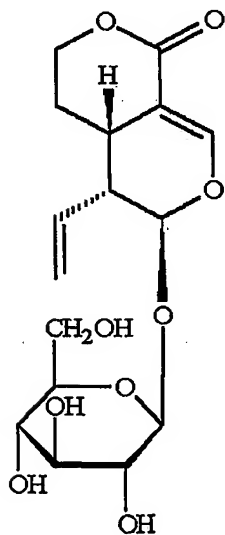
- <6> 본 발명은 스웨로사이드(sweroside)를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제용 조성물을 그 특징으로 한다.
- <7> 이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

- <8> 본 발명에 따른 스웨로사이드(sweroside)는 인동등(*Lonicera japonica*), 당약(*Swertia japonica*), 용담(*Gentiana scabra*, *Gentiana triflora*, *Gentiana manshurica*, *Gentiana rigescens*, *Gentiana rigescens* Franch. var. *stictantha* Marquand) 등의 식물체로부터 제조한다.
- <9> 예를 들어, 인동등을 생약 중량 대비 약 7 ~ 10 배량의 증류수로 2시간 내지 3시간동안 환류 추출한 후 여과하여 여액을 모으고, 다시 5 ~ 7 배량의 증류수로 2시간 내지 3시간동안 환류 추출한 후 모은 액을 여과하여 앞의 여액과 합친 뒤 감압농축하여 그 부피가 원 생약 중량 대비 약 1 ~ 3배량(v/w) 정도가 되도록 한 후 다시 한번 여과한다. 증류수로 추출함에 있어 물의 양이 너무 적어지게 되면 교반이 어렵게 되고 추출물의 용해도가 낮아져 추출 효율이 떨어지게 되며, 증류수의 양이 너무 많아지면 추출 효율 대비 농축할 증류수의 양이 많아져 시간과 경제적 불합리성이 발생하게 되므로 위와 같은 공정으로 진행한다. 그 후 동량의 수포화 저급 알코올을 넣어 약 10 ~ 20 분간 30 ~ 50 rpm 정도로 교반하고 정체시켜, 층을 분리한 뒤 수포화 저급 알코올 층을 여과, 감압 농축하여 1차 활성 정제 분획을 얻는다. 이때 사용되는 수포화 저급 알코올은 저급 알코올의 포화수용액으로서 저급 알코올에 증류수를 가하고 교반시킨 후 정체시켜 증류수로 포화된 저급 알코올 층을 취한 것으로 예를 들면, 프로필알코올, 부틸알코올 등이 사용가능하며 층분리는 2 ~ 3회 실시한다. 만일 저급 알코올 용매 분획을 얻음에 있어 소량의 저급 알코올을 사용하게 되면 정제 효율이 떨어져 엑기스의 수율 및 유효성분의 함량이 낮아지고, 과량의 저급 알코올을 사용하게 되면 정제 효율 대비 과다한 알코올 사용으로 경제성을 떨어뜨리게 된다. 따라서, 원생약 중량의 1 ~ 3 배량(v/w)의 저급 알코올을 사용하는 것이 좋는데 상기에 기술된 양은 이 같은 정제 효율 및 경제성에 부합된다.

- 10> 이 1차 정제 분획물에 대하여 다시 ODS(Octadecylsilane) 레진을 이용해 컬럼 크로마토그래피를 실시하는데 10%(v/v) 메탄올 수용액부터 10%(v/v)씩 메탄올 양을 늘려가며 레진 부피의 2 ~ 3배량의 용매를 스텝-그라디언트 방식으로 용출시키고 레진의 양은 상기의 1차 정제 분획물 중량의 50 ~ 100배 중량을 사용한다. 이때, 20 ~ 30%(v/v) 메탄올 수용액을 용출시킨 분획에서 스웨로사이드(sweroside)의 함량이 가장 높으며, 이 분획물을 다시 컬럼크로마토그래피를 수행하여 스웨로사이드를 분리한다.
- 11> 당약 및 용담 역시 상기의 인동등과 같은 방법으로 추출 정제 후 ODS 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 스웨로사이드를 분리한다.

12> 본 발명에 따른 스웨로사이드는 다음 화학식 1로 표시되는 화합물을 말한다.

13> 【화학식 1】



- 14> 이렇게 하여 얻어진 스웨로사이드에 대해 아라키돈산 유도성 귀 부종법(Arachidonic acid induced ear edema test)과 크로톤 오일 유도성 귀 부종법(Croton oil induced ear edema test)을 통하여 소염 효과를 측정하고, 아세트산 유도성 라이딩법(Acetic acid induced

writhing test)을 통해 진통 효과를 측정한 결과 매우 뛰어난 소염, 진통 활성이 있음을 확인하였다.

<15> 따라서, 스웨로사이드는 소염, 진통제로 유용하게 사용될 수 있다.

<16> 한편, 본 발명에 따른 스웨로사이드가 치료용 약제로 이용되기 위해서는 약제학적 분야에서 공지된 방법에 의하여 제조될 수 있으며, 그 자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제(diluent) 등과 혼합하여 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 특히 분말제, 과립제, 정제, 캡슐제, 시럽제, 피부도포제 또는 주사제의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다.

<17> 또한, 본 발명에 따른 유효성분인 스웨로사이드의 인체 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 물활성화를 및 배설 속도, 환자의 연령, 성별 및, 상태, 치료할 질병의 중증정도 등에 따라 적절히 선택되나 일반적으로 성인에게 1일 1 ~ 200 mg 정도의 사용량에서 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 인동등, 당약, 용담을 정제한 엑기스의 단위투여형 제제는 전술한 스웨로사이드의 유효량 범위를 고려하여 본 발명의 활성 물질을 1 ~ 200 mg을 함유하도록 제형화 하는 것이 좋다. 이렇게 제형화된 단위투여형 제제는 필요에 따라 약제의 투여를 감시하거나 관찰하는 전문가의 판단과 개인의 요구에 따라 전문화된 투약법을 사용하거나 일정시간 간격으로 수회 투여할 수 있으며, 바람직하게는 하루에 1 ~ 3회 투여할 수 있다. 또한, 상기 약제 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 직장내 투여, 피부도포 등이 가능하다.

<18> 더구나, 본 발명에 따른 스웨로사이드의 급성독성 시험에서 경구투여시 5.0 g/Kg에서도 사망한 개체가 없었고 정맥주사시 2.0 g/Kg에서도 사망한 개체가 없었으며 부검 결과 역시 이상 소견이 없었으므로 매우 안전한 소염, 진통제로 사용할 수 있음을 확인하였다.

19> 이하, 본 발명은 다음 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

20> 실시예 1 : 스웨로사이드(sweroside)의 소염 효과 측정

21> 크로톤 오일 유도성 귀부종법(Croton oil induced ear edema test)은 실험 실시 4시간 전에 절식시킨 6주령 ICR 마우스(body weight : 20 ~ 30 g , n=6, SLC, Japan)에 대해 꼬리 정맥을 통해 스웨로사이드를 투여하고 15분 후 2.5 % 크로톤 오일(croton oil)로 발염시킨 뒤 4시간 후에 두께측정기(dial thickness gauge)를 사용하여 왼쪽 귀와 오른쪽 귀의 두께를 각각 측정하여 다음 수학적 식 1에 의해 발염율을 계산하였고, 다음 표 1에 약효를 나타내었다. 상기와 같은 방법으로 실험하되 경구로 투여하여 얻어진 약효는 다음 표 2에 나타내었다.

22> 발염율(%) =
$$\frac{\text{발염된 귀(오른쪽)의 두께} - \text{정상귀(왼쪽)의 두께}}{\text{정상귀의 두께}} \times 100$$

【수학적 식 1】

23> 【표 1】

시료	용량 (mg/Kg)	억제율 (%)
스웨로사이드	0.1	49.8
	1	56.2
	10	65.7

24>

【표 2】

시료	용량 (mg/Kg)	억제율 (%)
스웨로사이드	1	31.9
	10	43.1
	100	57.8

- 25> 또한, 아라키돈산 유도성 귀 부종법(Arachidonic acid induced ear edema test)은 실험 실시 4시간 전에 절식시킨 6주령 ICR 마우스(body weight : 20 ~ 30 g, n=6, SLC, Japan)에 대해 꼬리 정맥을 통해 스웨로사이드를 투여하고 15분 후 0.05 % 아라키돈산으로 발염시킨 뒤 1시간 후에 두께측정기를 사용하여 왼쪽 귀와 오른쪽 귀의 두께를 각각 측정하여 상기 수학식 1로 계산한 후 억제율을 다음 표 3에 나타내었다. 상기와 같은 방법으로 실험하되 경구로 투여하여 얻어진 약효는 다음 표 4에 나타내었다.

26> 【표 3】

시료	용량 (mg/Kg)	억제율 (%)
스웨로사이드	0.1	48.3
	1	55.1
	10	69.1

27> 【표 4】

시료	용량 (mg/Kg)	억제율 (%)
스웨로사이드	1	29.0
	10	34.7
	100	45.7

28> 실시예 2 : 스웨로사이드(sweroside)의 진통 효과 측정

29> 아세트산 유도성 라이딩법(Acetic acid induced writhing test)은 실험 실시 전날에 절식시킨 ICR 마우스(body weight : 20 ~ 30 g , n=8, SLC, Japan)에 대해 꼬리 정맥을 통해 스웨로사이드를 투여하고 20분 후 0.7 % 아세트산을 복강 주사한 뒤 15분 후에 10분간의 라이딩(writhing) 횟수를 측정하여 염증 억제율을 다음 표 5에 나타내었다. 상기와 같은 방법으로 실험하되 경구로 투여하여 얻어진 약효는 다음 표 6에 나타내었다.

30> 【표 5】

시료	용량 (mg/Kg)	억제율 (%)
스웨로사이드	0.1	74.6
	1	86.4
	10	89.7

31> 【표 6】

시료	용량 (mg/Kg)	억제율 (%)
스웨로사이드	1	65.9
	10	79.1
	100	87.9

32> 실시예 3 : 독성시험

33> 실험 실시 4시간 전에 절식시킨 SD 래트(body weight : 120 ~ 170 g, 단위 용량 당 암수 각각 5마리, SLC, Japan)에 대해 꼬리 정맥을 통해 스웨로사이드를 1.0 g/Kg, 1.5 g/Kg,

2.0 g/Kg 단위로 투여하고 30분간 육안으로 관찰한 뒤 30분 간격으로 육안 관찰하였다. 또한, 약물 투여 후 2주간의 사망률 관찰, 일반증상 관찰, 체중측정을 하였고 부검하여 각 장기의 이상 유무를 확인하였다.

34> 최종 정제물의 치사량은 경구투여시 5.0 g/Kg 이상(사망개체 없음), 정맥주사시 2.0 g/Kg 이상(사망개체 없음)으로 나타났으며 정맥주사시 2.0 g/Kg의 용량에서 투여 후 약 10분간 호흡 증가 및 활동력 감소가 나타났으나 곧 회복되었고 다른 증상은 보이지 않았으며 체중 변화 또한 시험 물질의 투여에 의한 증감은 나타나지 않았다. 부검 결과 역시 대조군과 변화가 없었다.

35> 50, 100 및 150 mg/Kg의 용량으로 국소 독성 실험시에도 주사용 생리식염수 투여군과의 차이는 발견할 수 없었고 조직괴사나 염증반응 등의 독성 또한 보이지 않았다.

36> 제조예 1 : 정제의 제조

37> 스웨로사이드(sweroside)를 이용하여 다음과 같은 조성으로 경구 투여용 정제를 제조하였다.

38> <조 성>

39>	스웨로사이드	160mg
40>	경질무수규산	20mg
41>	옥수수전분	87mg
42>	결정셀룰로오스	72mg
43>	글리콘산전분나트륨	60mg

- 14> 스테아린산마그네슘 6mg
- 15> 총 672 mg

46> 제조예 2 : 시럽제의 제조

47> 스웨로사이드(sweroside)를 이용하여 다음과 같은 조성으로 시럽제를 제조하였다.

48> <조 성>

- 49> 스웨로사이드 4,000 mg
- 50> 파라옥시안식향산메틸 5% 에탄올용액 60 mg
- 51> 파라옥시안식향산프로필 5% 에탄올용액 40 mg
- 52> 안식향산나트륨 5% 수용액 100 mg
- 53> 바나나분말 10% 수용액 600 mg
- 54> D-솔비톨 140,000 mg
- 55> 증류수 196 ml

56> 제조예 3 : 주사제의 제조

57> 스웨로사이드(sweroside)를 이용하여 다음과 같은 조성으로 주사제를 제조하였다.

- 58> 주사용앰플 : 스웨로사이드 20 mg
- 59> 만니톨 60 mg
- 60> 대응하는 용매샘플 : 주사용 생리식염수 2000 mg
- 61> 총 2080 mg

62> 제조예 4 : 주사제의 제조

63> 스웨로사이드(sweroside)를 이용하여 다음과 같은 조성으로 주사제를 제조하였다.

64> 주사용앰플 : 스웨로사이드 50 mg

65> $\text{KH}_2(\text{PO}_4)$ 8.5 mg

66> 주사용 생리식염수 3000 mg

67> 총 3058.5 mg

68> 제조예 5 : 주사제의 제조

69> 스웨로사이드(sweroside)를 이용하여 다음과 같은 조성으로 주사제를 제조하였다.

70> 주사용앰플 : 스웨로사이드 100 mg

71> 만니톨 300 mg

72> $\text{KH}_2(\text{PO}_4)$ 17 mg

73> 주사용 생리식염수 3000 mg

74> 총 3417 mg

75> 제조예 6 : 연고제의 제조

76> 스웨로사이드(sweroside)를 이용하여 다음과 같은 조성으로 연고제를 제조하였다.

77> <조성>

78> 스웨로사이드 5 g

79>	유동파라핀	10 g
80>	경남	9 g
81>	에탄올	8 g
82>	모노올레인산 소르비탄	2 g
83>	폴리소르베이트	4 g
84>	파라옥시안식향산 프로필	0.05 g
85>	파라옥시안식향산 메틸	0.1 g
86>	농글리세린	10 g
87>	정제수	적량

【발명의 효과】

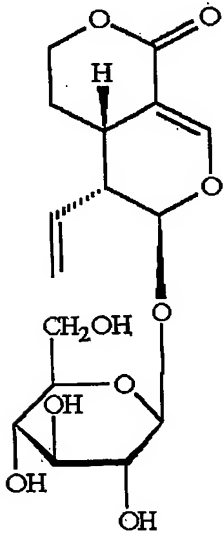
- 88> 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 스웨로사이드(sweroside)는 약효가 매우 우수하고 독성 거의 보이지 않아 그 유효성 및 안전성이 뛰어난 소염, 진통제로 사용하는데 적합하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

다음 화학식 1로 표시되는 스웨로사이드(sweroside)를 유효성분으로 함유하는 소염, 진통제용 조성물.

[화학식 1]



【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 분말제, 과립제, 캡슐제, 시럽제, 피부도포제 또는 주사제의 제형으로 사용되는 것을 특징으로 하는 소염, 진통제용 조성물.